

## (12) 公 表 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特許2001-514205

(P2001-514205A)

(43) 公表日 平成13年9月11日(2001.9.11)

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

(13) 日本国特許庁 (J P)

(14) 公 表 特 許 公 報 (A)

(15) 特許出願公表番号

特許2001-514205

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

(16) 公 表 特 許 公 報 (A)

(17) 特許出願公表番号

特許2001-514205

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

(18) 公 表 特 許 公 報 (A)

(19) 特許出願公表番号

特許2001-514205

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

特許2001-514205A

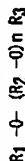
特許2001-514205A

特許2001-514205A

Document 11

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 過敏症および皮膚不耐症の症状の発現を回避することができ、  
 皮膚用および/または化粧品用組成物であって、(a)ナトリウムポリアクリレ  
 ート、少なくとも1種のポリオールおよび/または少量の、1種の下記式1で表わされ  
 るグリコール化合物の水溶性混合物を含有する第一微生物増殖抑制剤：



(式中、 $R_1$  および  $R_3$  は独立して、H であるか、または直鎖状または分枝鎖状  
 $C1\sim C5$  アルキル基であり、 $R_2$  は直鎖状または分枝鎖状  $C1\sim C5$  アルキレン基で  
 あり、および  $n$  は  $1\sim 400,000$  である)、および (b) 少なくとも1種の下記式II  
 で表わされるモノアルキルグリセリンエーテルまたはそのエステルを含有する第  
 二微生物増殖抑制剤：



(式中、 $R_4$  は炭素原子  $6\sim 24$  個を有する直鎖状または分枝鎖アルキル基であ  
 り、および  $R_5$  は H であるか、または炭素原子  $8\sim 24$  個を有する直鎖状または分  
 枝鎖アルカノイル基である)、  
 を含有する微生物増殖抑制剤の有効組み合わせを含有することを特徴とする皮膚  
 用および/または化粧品用組成物。

【請求項2】 ポリオールが、炭素原子  $3\sim 8$  個を有するジオールまたはト  
 リオールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 ポリオールが、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコ  
 ール、1,2-ペンタングリコール、1,2-オクタングリコール、1,8-オクタングリコ  
 ール、2-エチル-1,3-ヘキサングリコール、グリセリン(1,2,3-プロパントリオール)、  
 マネニトール、ソルビトールまたはその混合物から選択される、請求項2に記載  
 の組成物。

【請求項4】 ポリオールが、グリセリンとカプリリルグリコールとの混合  
 物である、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】 式I で表わされるグリコール化合物が、ジエチレングリコー  
 ルまたはトリエチレングリコールのモノエーテルであるか、またはポリアルキレ  
 ングリコールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】 式Iで表わされるグリコール化合物が、メトキシジグリコール、エトキシジグリコール、プロポキシジグリコール、ブトキシジグリコール、トリエチレングリコールモノプロピルエーテル、エトキシエタノールアセテート、エトキシジグリコールアセテート、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールから選択される、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】 第一微生物増殖抑制剤が、ナトリウムポリアクリレート、グリセリン、カプリリルグリコール、水およびエトキシジグリコールまたはPEG-8の混合物である、請求項1～6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】 式IIで表わされるアルキルグリセリンが、オクトキシグリセリン、オクトキシグリセリルベヘネート、オクトキシグリセリルバルミチレート、パチルアルコール、パチルイソステアレートおよびパチルステアレートから選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】 アルキルグリセリンが、オクトキシグリセリンである、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】 少なくとも1種の多価糖ガムをさらに含有する、請求項1～9のいずれかに記載の組成物。

【請求項11】 多価糖ガムが、セチルヒドロキシエチルセルロースである、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】 多価糖ガムが、架橋により得られるものであり、好ましくはスクレトウムガムまたはキサンタンガムである、請求項10に記載の組成物。

【請求項13】 免疫調節分子をさらに含有する、請求項1～12のいずれかに記載の組成物。

【請求項14】 免疫調節分子が、そのペプチド配列が、ヒトメラノトロピン末端フラクシオンの生体模倣分子であり、およびそのアルキル部分が、炭素原子5～22個を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル鎖であるアルキルペプチドである、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】 微生物増殖抑制剤の組み合わせが、組成物の約0.25～30重量%の量で存在する、請求項1～14のいずれかに記載の組成物。

【請求項16】 ナトリウムポリアクリレート、グリセリン、カプリリルグ

リコール、水およびエトキシジグリコールまたはPEG-8の混合物が、総組成物の約10～20重量%、好ましくは約15重量%の量で存在する、請求項7に記載の組成物。

【請求項17】 アルキルグリセリンおよび/またはそのアルキルエステルが、総組成物の約0.25～1.25重量%、好ましくは約0.5重量%の量で存在する、請求項15に記載の組成物。

【請求項18】 多価糖ガムが、総組成物の約0.05～5重量%の量で存在する、請求項10～12のいずれかに記載の組成物。

【請求項19】 免疫調節分子が、総組成物の約1～5重量%の量で存在する、請求項13または14のいずれかに記載の組成物。

【請求項20】 組成物が、偽似エマルジョン、または水中油型エマルジョン、または油中水型エマルジョン、またはシリコン液中水型エマルジョン、または水中一油中一水型複合エマルジョンの形態である、請求項1～19のいずれかに記載の組成物。

【請求項21】 組成物が、好ましくは偽似エマルジョンまたは水中油型エマルジョンの形態である、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】 請求項1～14のいずれかに記載の組成物の限局または局所施用。

【請求項23】 請求項1～21のいずれかに記載の組成物の医薬としての使用。

【請求項24】 過敏症および皮膚不耐症の症状の処置用、乾癬症状の処置用、アトピー症状の処置用、ニキビ症状の処置用、皮膚老化症状の処置用、または良性黒光細胞症の防止用の医薬の製造における請求項1～21のいずれかに記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、化学保存剤を含有しておらず、香料を含有しておらず、また着色剤を含有していない皮膚用組成物であって、その局所施用の時点で過敏症および／または皮膚不耐症の症状の発現を回避することができる皮膚用 (dermatological) 組成物に関する。

感受性または反応性皮膚は、アレルギーまたは刺激に対して容易に反応し、角質層の厚薄感の異常および表皮サイトカインの産生における不均衡に関連する皮膚透過性の障害を引き起こす皮膚である。

皮膚透過性の変化は、自覚的徴候および他覚徴候の発現をもたらす。

自覚的徴候の発現は、日常的化粧品または衛生用品が使用された場合に、特に見られる。これらの徴候には、痒み、熱感、ちくちくする痛み、発赤、刺激および灼傷感により定められる。

他覚徴候は、乾皮症により、脂漏性皮膚炎により、毛細血管拡張症により、鱗屑により、潮紅により、小疱により、または浮腫によってさえも、不規則な様相で現われる。

【0002】

専門家によれば、自覚的徴候および他覚徴候は、化粧品を施した直後の短時間に現れることができ、または一時的様相で示されることもあり、または一日中または一日の間に間欠的様相で長期間持続することもある。従って、これらの徴候は、軽症であることができまたは重篤であることができ、医療専門家の意見を必要とすることもある。

過敏症および皮膚不耐症の症状を示す者は、

- 一皮膚炎 (アトピー、脂漏性皮膚炎) の患者
- 一外傷 (火傷、熱傷) を受けた対象

一以前に皮膚問題を有していないが、自覚的徴候および他覚徴候が存在している対象

一以前に医療処置を受けた対象であることができる。

すなわち、毎日使用される化粧品または衛生用品の他、患者の年齢、性別、生活様式および職業、ならびに環境に関連する数種の因子が、皮膚感受性または痒みに介在するものと見做される。

【0003】

これらの因子の中で、患者の年齢は重要な因子である。実際に、乳幼児は、成人に比較してより顕著な皮膚感受性を示す。女性は、男性に比較してより顕著な過敏症問題および皮膚不耐症を有する。ホルモンの周期的変化は、女性の皮膚の反応性に格別の影響を及ぼす。同様に、日常生活のストレスや情緒、アルコールおよび香辛料の多い食物の摂取、一日中の水および洗剤の使用、湿度変化、汚染はまた、皮膚感受性の発現に影響を及ぼすものと見做される。

しかしながら、専門家は依然として、過敏症および皮膚不耐症の現象の短期間および長期間持続性を問題視している。最近の研究においては、不耐性皮膚 (intolerant skin) とその前に存在していた刺激との間には関連性はないことが証明された。これに反して、或る研究では、感受性または反応性の皮膚を有するという事実から、接触アレルギーを助長する因子であるという考えが導かれた。さらに、表皮からの水分の僅かな損失を測定することによる皮膚刺激現象のインビトロ面は、皮膚刺激が表皮の脂溶性膜の中断を導くことがあり、これにより表皮の水分損失の増加を生じさせ、従って皮膚老化を生じさせることができることを示した。

【0004】

化粧品または衛生用品の或る種の成分、例えば化学保存剤、香料、着色剤、化学遮光剤およびエタノールが、刺激および／または皮膚不耐性の問題を引き起こすことができ、接触アレルギーの問題さえも引き起こすことができることは、従来技術から知られている。

従って、本出願人は、潜在的刺激剤またはアレルギー源であることがある保存剤として活性または未知成分を含有しない皮膚用または化粧品用組成物を製造することによる過敏症および皮膚不耐症の問題の解消を求めた。

無菌菌局所施用の皮膚用製品または化粧品は、製造中、それらの包装中、および患者または消費者によるそれらの全使用期間以上の期間に、微生物汚染の危

酸にさらされる。

この理由で、製品を良好に保存するために、従来、

- 化学保存剤、例えばパラベン類および常習的ドナーの導入、
- 天然保存剤、例えば精油エキスの導入、
- 低量の水分を用いる処方、
- 製剤中の或る種の物理的因子、例えば pH、水の活性度 ( $a_w$ ) および酸化還元電位の変更、
- 抗微生物性を有するカチオン性界面活性剤の導入、
- 或る種の蛋白質および/または酵素などの生物学的系の使用、
- エタノールの使用、

が常習的である。

#### [0005]

しかしながら、化学保存剤および/または天然保存剤、ならびにカチオン性界面活性剤は、それらの抗微生物性以外に、刺激および/またはアレルギーなどの不調性反応をしばしば生じさせる。

さらにまた、微生物増殖を防止するために、極端な pH 条件下で化粧品を開発するか、または組成中の水分量の減少および/または酸および塩の量の増加による水活性度 ( $a_w$ ) を減少させることによる化粧品の開発は、科学者および消費者の要求をほぼ満足させない。

或る種の増粘剤、例えばポリアクリレート類およびポリメタクリレート類ならびにそれらの膠凝体を、化粧品組成物中の抗微生物化合物として使用することが提案されている (特許 FR 2682296 および WO 97/05855 参照)。

#### [0006]

後者は、水活性度 ( $a_w$ ) に干渉し、環境に対して強力な浸透圧作用を發揮し、これにより化粧品または医薬品に導入された微生物から水分を奪うことによって、これらを不活性化することができる。しかしながら、それらの使用は制限されたままである。その理由は主として、所望の抗微生物効果を得るために必要な比較的高い濃度にある。これらの濃度において、得られた組成物は、被験者が困難であり、またその粘稠度が粘着性過ぎることから、消費者は効果的な極限で取り扱う

ことができず、さらに、その貧弱な審美的外観は、消費者によるその使用を助長するものではない。

増粘剤、例えばグリセリンのポリオール、プロピレングリコールまたは PEG 型の吸湿剤を抗微生物剤として使用することがまた、提案されている。しかしながら、それらの使用はまた、抗微生物作用を得るために要するこの種の化合物の高濃度が組成物の活性成分に際して不適当なことから、制限されたままである。後者は次いで、個人の全身循環系に入り、望ましくない副作用を生じさせることがある。またそれらの初期局所性質はほとんど活用されないが、または減少される。

#### [0007]

本発明の主題は、化学保存剤を含有せず、香料を含有せず、また着色剤を含有しておらず、また過敏症および/または皮膚不耐症の症状の発現を回避することができる皮膚用および/または化粧品用組成物にある。この組成物の特徴は、2種の微生物増殖抑制剤の相乗的混合物を含有することにある。

本発明により、これら2種の微生物増殖抑制剤を同時に存在させることによって、その相乗作用により、いまだそのメカニズムは完全には説明されていないけれども、それらの濃度を実質的に減少させることができることが見出された。これらの減少された濃度は、これらの抑制剤をそれぞれ使用した場合に見出される欠点を伴うことなく、所望の抗微生物効果を得ることを可能にする。

従って、本発明は、過敏症および皮膚不耐症の症状の発現を回避することができる皮膚用および/または化粧品用組成物であって、(a) ナトリウムポリアクリレート、少なくとも1種のポリオールおよび少なくとも1種の下記式1で表されるグリコール化合物の水溶性混合物を含有する第一微生物増殖抑制剤:

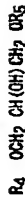
#### [0008]



1

(式中、 $R_1$  および  $R_3$  は独立して、H であるか、または直鎖状または分枝鎖状  $C_1$ - $C_5$  アルキル基であり、 $R_2$  は直鎖状または分枝鎖状  $C_1$ - $C_5$  アルキレン基であり、および  $n$  は1~400,000 である)、および(b) 少なくとも1種の下記式11で表されるモノアルキルグリセリンエーテルまたはそのエステルを含有する第

## 二酸化物増殖抑制剤:



II

(式中、 $R_4$  は炭素原子6~24個を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基であり、および  $R_5$  は H であるか、または炭素原子8~24個を有する直鎖状または分枝鎖状アルカノイル基である)。

を含有する微生物増殖抑制剤の有効組み合わせを含有することを特徴とする皮膚用および/または化粧品用組成物を提供する。

本発明はまた、少なくとも1種の多糖類ガム、例えば黄性セルロースおよび/または少なくとも1種の発酵により得られる多糖類ガム、例えばキサンタンガムおよび/またはスクレオオチウムガム、好ましくはこれら2種の量後に挙げた化合物の混合物をさらに含有する皮膚用および/または化粧品用組成物に関する。

## [0009]

局所に適用するための皮膚用および/または化粧品用組成物は、多くの場合、エマルジョンの形態に組成される。エマルジョンは、界面活性剤を使用する、2種の非混和性液体の分散により形成される。このようなエマルジョンは、熱力学的に不安定な系であり、またエマルジョンの安定性は、分散系および分散された系の粘度を増加させることにより改良することができる。さらにまた、或る種のゲル化剤が、界面活性剤を用いることなく、エマルジョンを安定化させることができることは、従来から知られている(特許096/37180参照)。

本発明のもう一つの主題は、皮膚刺激の結果としての炎症媒介物およびサイトカインの分泌を減えるために、免疫調節分子、好ましくは合成ペプチドを使用することにある。

アレルギーは、皮膚の防護系により「異物」として認識される物質であり、接触過敏症またはアレルギーを誘発させる。これらは、我々の環境の一部である。これらは、花粉、動物の毛などのように空気中に、カルシウム塩などのように水中に、香料、化学保存剤、着色剤および化学遮光剤などの多くの常習的化粧品および衛生用品中に存在する。

## [0010]

アレルギー反応または過敏性反応中に、免疫系の或る要素がアレルギーに対し

て強く反応する。従って、皮膚にアレルギーが導入されると、急性反応の引き金となり、急性反応それ自体が、浮腫により、発紅により、またそれら自体がこのような症状を延長された期間にわたり発現する症状により生じる。炎症は、血管透過性の増大、免疫過敏性細胞(例えば、リンパ球、モノサイト、マクロファージ)の指向充血およびサイトカイン(例えば、リンホカイン、モノカイン、インターロイキン、およびインターフェロン)および神経ホルモン(例えば、プロピオメラノコルチン、メラノトロピン、アンドレノコルチコトロプ)の炎症媒介物(例えば、ヒスタミン)の産生によって発現する。

炎症細胞、ケラチノサイト、ランゲルハンス細胞、メラノサイトおよびメルケル細胞は全部が、皮膚刺激に直面すると、炎症媒介物、サイトカインおよび或る種の神経ホルモンを分泌する。正常条件下における表皮細胞によるサイトカインの産生は少ない。しかしながら、表皮に対する何らかの攻撃中に増加する。免疫過敏性細胞による組織の着色および過剰分泌は、生物にとって有害であり、これらが組織を損傷することができることから、変性させる必要がある。

## [0011]

従って、本発明はまた、上記のとおり皮膚用および/または化粧品用組成物であって、免疫調節分子、好ましくは合成ペプチドをさらに含有する組成物に関する。

本発明のもう一つの主題は、上記定義のとおり、このような皮膚用および/または化粧品用組成物を、乾燥症状の処置に使用することにある。

本発明のもう一つの主題は、上記定義のとおり、このような皮膚用および/または化粧品用組成物を、アトピー症状の処置に使用することにある。

本発明のもう一つの主題は、上記定義のとおり、このような皮膚用および/または化粧品用組成物を、ニキビ症状の処置に使用することにある。

本発明のもう一つの主題は、上記定義のとおり、このような皮膚用および/または化粧品用組成物を、皮膚老化症状の処置に使用することにある。

本発明のもう一つの主題は、上記定義のとおり、このような皮膚用および/または化粧品用組成物を、特に長波長紫外線の予防用遮光剤の製造に使用することにある。

【0012】

上記のとおりの本発明は、特に化粧品および皮膚科における使用を意図するものである。さらに特に、本発明による皮膚用およびまたは化粧品用組成物は、局所経路により施される。

本発明はまた、上記定義のとおり、このような皮膚用およびまたは化粧品用組成物を医薬として使用すること、ならびに上記症状の処置用の医薬の製造における成分として使用することに関する。

ここで、本発明をさらに詳細な様相で、図1を引用して説明する。図1は、24日間の処置後の痒み感の減少に対する本発明による組成物の影響を示すものである。

【0013】

(発明の詳細な説明)

ナトリウムポリアクリレートを含む第一親生物増殖抑制剤

第一親生物増殖抑制剤は、ナトリウムポリアクリレート、少なくとも1種のポリオールおよび少なくとも1種の下記式1で表わされるグリコール化合物の水溶性混合物である：



(式中、 $R_1$  および  $R_3$  は独立して、H であるか、または置換または分枝鎖状C1~C5 アルキル基であり、 $R_2$  は直鎖または分枝鎖状C1~C5 アルキレン基であり、および  $n$  は1~400,000 である)。

ポリオールは、炭素原子3~8 個を有するジオールまたはトリオール (例えば、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,2-ペンタンジオール、1,2-オクタジジオール(HC)、すなわちカプリリルグリコール)、1,8-オクタジジオール、2-エチル-1,3-ヘキサジジオール、グリセリン(1,2,3-プロパントリオール)、マンニトール、ソルビトールまたはその混合物) であることができる。好ましくは、ポリオールは、グリセリンとカプリリルグリコールとの混合物である。

式1で表わされるグリコール化合物は、ジエチレングリコールまたはトリエチレングリコールのモノエーテルであることができ、またはポリアルキレングリコ

ールであることができる。好適な式1で表わされるグリコール化合物は、メトキシジグリコール、エトキシジグリコール、プロポキシジグリコール、ブトキシジグリコールおよびトリエチレングリコールモノプロピルエーテルである。好適な式1で表わされるグリコール化合物のエステルは、エトキシエタノールアセテートおよびエトキシジグリコールアセテートを包含する。好適ポリアルキレングリコールは、ポリエチレングリコール (例えば、PEG-8) およびポリプロピレングリコールを包含する。

【0014】

第一親生物増殖抑制剤の成分の量は、第一親生物増殖抑制剤の重量によるパーセンテージとして表わして、下記のとおりである：

ナトリウムポリアクリレート 0.2~1 % (好ましくは0.5~0.8 %, 最も好ましくは0.6~0.7 %)

ポリオール 40~70 % (好ましくはほぼ50~60 %)

式1で表わされるグリコール

化合物 0~35 % (好ましくは10~30 %, 最も好ましくは15~25 %)

適当な第一親生物増殖抑制剤の例には、ナトリウムポリアクリレート/グリセリン/エトキシジグリコール/カプリリルグリコール/水およびナトリウムポリアクリレート/グリセリン/PEG-8/カプリリルグリコール/水であり、これらはSaderma 社からオスモサイド (Osmocide) (登録商標名)、オスモサイド2 (登録商標名) およびオスモサイド3 (登録商標名) の名称で販売されている。

これらのナトリウムポリアクリレートを含む市販材料は一般に、組成物の総重量に対して、5 重量%から25重量%までの量で変えることができ、好適濃度は通常、組成物の総重量に対して、10重量%から20重量%までの量にある。

【0015】

アルキルグリセリンエーテルおよび/またはそのアルキルエーテルを含む第一親生物増殖抑制剤

適当なアルキルグリセリンエーテル化合物は、下記式IIで表わされるグリセリンのモノアルキルエーテルおよびそのアルキルエーテルである：



II

(式中、 $R_4$  は炭素原子8~24個を有する直鎖状または分枝状アルキル基であり、 $R_5$  は H であるか、または炭素原子8~24個を有する直鎖状または分枝状アルカノイル基である)。これらには、中でも、オクトキシグリセリン[センシバ (Sensiba) SCS50 (登録商標名)、Phagogene]、オクトキシグリセリンベヘネート、オクトキシグリセリンパルミテート、パチルアルコール[ニコルパチル アルコール 100 (Nikkol Batyl Alcohol 100) (登録商標名)、Nikko、ニコル パチル アルコール EX (登録商標名)、Nikko、]、パチルイソステアレート[ニコル GH-181S (Nikkol GH-181) (登録商標名)、Nikko]およびパチルステアレート[ニコル GH-18S (Nikkol GH-18S) (登録商標名)、Nikko]を挙げることができる。

## [0016]

アルキルグリセリンエーテルおよび/またはそのアルキルエステルの濃度は、総組成物の重量に対して、0.1 重量%から2 重量%まで変えることができ、好適濃度は、0.25~1.25 重量%にある。

注意に、本発明による組成物には、ゲル化剤として、多糖類ガムを使用することができ、適当な多糖類ガムは、

一変性セルローズ、カルボキシメチルセルローズ[ブラノース (Blanose) 7H3 SF (登録商標名)、Aqualon]、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルローズ (Aqualon)、ヒドロキシプロピルセルローズ[クルセル (Klucel) H (登録商標名)、クルセルM (登録商標名)、クルセルE (登録商標名)、Aqualon]、ヒドロキシエチルセルローズ[ナトロゾル (Natrosol) 250、ナトロゾル250HR (登録商標名)、ナトロゾル250MR (登録商標名)、Aqualon]、セチルヒドロキシエチルセルローズ[ナトロゾル (Natrosol) 330CS (登録商標名)、Aqualon]、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ[メトセル (Methocel) E (登録商標名)、メトセルF (登録商標名)、メトセルJ (登録商標名)、メトセルK (登録商標名)、Dow Chemical]、

## [0017]

一カラゲナンの誘導体、ガラクトースのスルホエステルと3,6-アンヒドロガラ

クトースとのコポリマー[ゲヌゲル (Genugel) RLV (登録商標名)、Aqualon]、アルギネートの誘導体、グリセリルアルギネート[カラジェル (Karajel) (登録商標名)、Chimilux]、ナトリウムアルギネート[マヌコル (Manuco) (登録商標名)、SFC]、

一グアーの誘導体、グアーガム[ジャガー (Jaguar) G (登録商標名)、Rhône-Poulenc]、ヒドロキシプロピルグアー[ジャガー (Jaguar) HP-8 (登録商標名)、ジャガー-HP-60 (登録商標名)、ジャガー-HP-78 (登録商標名)、ジャガー-HP-120 (登録商標名) およびジャガー-HP-200 (登録商標名)、Rhône-Poulenc]、およびヒドロキシプロピルグアーヒドロキシプロピルトリモニウムクロライド[ジャガー (Jaguar) C-162 (登録商標名)、Rhône-Poulenc]、

## [0018]

および/または細菌の発酵により得られる多糖類ガム、例えば、一キサンチモナス カンベストリス (Xanthomonas campestris) による炭水化物の発酵に由来するキサンタンガム (Rhône-Poulenc)、

一スクレロチウム ロルフツシ (Sclerotium rolfessii) による炭水化物の発酵に由来するスクレロチウムガム[アミゲル (Amigel) (登録商標名)、Alban Muller]、

一プソイドモナス エロデア (Pseudomonas elodea) による炭水化物の発酵に由来するگرانガム[ケルコゲル (Kelcogel) (登録商標名)、Kelco]、

ゲル化剤、好ましくはキサンタンガム、スクレロチウムガムおよびセチルヒドロキシエチルセルローズの濃度は一般に、総組成物の重量に対して、0.05 重量%から5 重量%まで変えることができ、好適濃度は、0.1~2.5 重量%にある。

## [0019]

## 免疫調節分主

本発明による組成物の形成には、数種の免疫調節分子を使用することができる。これらの分子間の選択は、当業者により容易に行うことができる。中でも、合成ペプチド類、遺伝子工学による巨大分子、グリシリンレチン酸およびそのステアリン酸エステル[グルヘチノール (Grifetinal) -O (登録商標名) およびSES (登録商標名)、Maruzen]、植物エキスおよびサーマン テレオスツ (salmon t



eleoste) などの魚卵からのエキスを [ガンマ スクレオチド マリンズ (Gamma Nucleotides Marins)、(登録商品名)、Seporea] を挙げることができる。

#### 【0020】

好適菌株において、約3個またはそれ以上、好ましくは約3~8個の最小数のアミノ酸を含有し、またその免疫調節特性を分子に付与する免疫調節剤を使用すると好ましい。この種のペプチド類は、アルギル類、通常、脂質のアルギル類と結合されている。このアルギル類の脂質は、分子を安定化し、またペプチド類の急速な酵素による分解を防止することにある。特に、抗微生物性を有していない免疫調節剤の使用が好ましい。特に、特許FR 2734158に記載されているようなリポアミノ酸または抗細菌性脂質の使用は、本発明の観点から望ましくない。

本発明の観点から好適な合成ペプチドの中では、下記の合成ペプチドを挙げることができる：

—アルギルペプチド [例えば、モジュレン (Modulene) (登録商品名)、Seporea]、このペプチド配列は、ヒトメラノトロピン系総フラクシオンの生体模倣分 (bionimetic) である]。その直鎖状または分枝鎖状アルギル類は、炭水化物 5~22個、特に8~17個を有する。

#### 【0021】

—メラミン活性化ペプチド [BAP (登録商品名)、Seporea]、このペプチド配列は、ヒトメラノトロピンに由来する、

—免疫チモシン因子 [EIF (登録商品名)、Seporea]、このペプチド配列は、チムリンに由来する、

—サイトキニン調節因子 [メリブレレン (Melipren) (登録商品名)、Seporea]

本発明の観点から、好適な担体工学による巨大分子の中では、下記の分子を挙げることができる：

—酵母の殻蛋白 [イムセル (Imucell) (登録商品名)、Pentapharm]、

—エンテロバクテリアエ ハフニア (Enterobacteriae hafnia) の細胞壁の殻蛋白、

—クレブシエラ プノイモニアエ (Klebsiella pneumoniae) の細胞壁の脂質

白質、

—ベタグルカンおよびそのコポリマー [ポリグルカルジン (Polyglucadyne) (登録商品名)、Brooke]、

#### 【0022】

—グルコピラノースなどの酵母の多糖類 [イリアリン (Irialin) (登録商品名)、Irie、ドリエリン (Drieline) (登録商品名)、Alban Muller、およびグルカン (Glucanne) (登録商品名)、Sederna]、

—コリネバクテリウム グラヌロサン (Corynebacterium granulosum) の微生物免疫誘物質 [ランゲリン (Langherline) (登録商品名)、Sederna]、

本発明の観点から、好適な植物エキスの中では、下記のエキスを挙げることができる：

—酸腐植埃エキス、例えばコーラ (Cola)、マテ (Mate) およびグアラナ (Guarana) などのエキスを [クエンチ (Quench) T (登録商品名)、Pentapharm]、

—ペリラ フルテセンス (Perilla frutescens) の葉のエキスを [シシ (Shiso) (登録商品名)、Jan Dekker]、

—ハルバゴフィトン (Harpagophyton) のエキス (Flachmann)、

—コラリン (Coralline) のエキスを [コラリン (Coralline) (登録商品名)、Codif/ADF]

—エチナセア (Echinacea) の根のエキスを [エチナセア (Echinacea) (登録商品名)、Indena]、

#### 【0023】

活性免疫調節剤の濃度は一般に、組成物の総重量に対して、0.5 重量%から10 重量%まで変えることができ、好適濃度は、1~5 重量%にある。

本発明による皮膜用および/または化粧品用組成物は、標準化粧品および医薬品 (皮膜剤) の助剤、例えば鉱油および植物油、シリコン液体、脂肪酸およびアルコール、ワックス、脱水剤、ビタミン類、金属イオン封鎖剤またはいずれかの他の炭素および非炭素で常用される成分を、さらに含有することができる。

上記本発明による組成物は、水中油型エマルジョン、または油中水型エマルジョン、シリコン液中水型エマルジョン、または水中—油中—水型混合エマルジ



ンに配合することができる。エマルジョンは、エマルジョンを形成し、安定化する、油相、水相および乳化剤を含有する。別様に、本発明による組成物は、ゲルまたは偽似エマルジョン (pseudo-emulsion) (ゲル形成剤を用いる二つの非混和性相の分散体) 中に配合することができる。

#### [0024]

本発明によるエマルジョンの油性相は、例えば下記成分を含有することができる：

- 1) パラフィンなどの炭化水素油またはイソヘキサデカンおよびイソドデカンなどの鉱油；
- 2) ヒマワリ油、オナガ一油、ジョジョバ油、水素添加したヒマシ油、アボガド油、水素添加したパーム油などの天然油；
- 3) カプリリル／カプリルトリグリセライド、カプリリル／カプリルノールトリグリセライド、カプリリル／カプリルスクシントリグリセライドなどの天然トリグリセライド；
- 4) シクロメチコン、ジメチコンおよびジメチコノールなどのシリコン液；
- 5) ステアラルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコールなどの脂肪アルコール；
- 6) ステアリン酸、パルミチン酸などの脂肪酸；
- 7) ジオクチルスクシネート、グリセリルジオレエート、ミリスチルミリスチレートおよびイソプロピルミリスチレートなどの脂肪酸エステル；

#### [0025]

- 8) 蜜ロウ、パラフィン、カルナウバロウ、オゾケライトなどのワックス；
- 9) ラノリンおよびその誘導体 (油、アルコール、ワックス)；
- 10) それらの混合物。

油性相は、好ましくは組成物の約5〜30重量％、好ましくは10〜20重量％を構成する。

本発明によるエマルジョンに使用することができる乳化剤は、上記に挙げた種類のエマルジョンに使用するのに適するものとして当技術で公知の乳化剤から選択することができる。適当な乳化剤は、下記乳化剤を包含する：

- 1) サッカロースココエートおよびサッカロースジステアレートなどのスクロースエステル；

- 2) ソルビタンステアレートまたはポリソルベートなどのエトキシ化ソルビタンのエステルおよびソルビタンのエステル；

- 3) グリセリルオレエートまたはPEG-20グリセリルステアレートまたはポリグリセリル-10-ステアレートなどのグリセロールのエステル、エトキシ化グリセロールのエステルおよびポリグリセロール；

#### [0026]

- 4) セテス-12 またはステアレス-6などのエトキシ化脂肪アルコール；
- 5) ソルビタンセスキオレエートなどのセスキオレエート；
- 6) シリコンポリオールなどの液状シリコンを基材とする乳化剤；
- 7) 大豆のエトキシ化ステロール；または上記乳化剤の1種または2種以上の混合物。

本発明による水中油型または油中水型組成物中に存在することができる乳化剤の量は、好ましくは組成物の0.5〜15重量％である。水中-油中-水型組成エマルジョン中に存在することができる乳化剤の量は、好ましくは組成物の約7〜20重量％である。

本発明による偽似エマルジョンの油性相は、エマルジョンの油性相として上記に挙げた材料のいずれをもを包含することができる。

ゲルまたは偽似エマルジョンは、化粧品または皮膚用製品に貯蔵されるゲル化剤から選択される数種のゲル化剤の中の1種またはその組み合わせを用いることによって製造することができる。これらのゲル化剤はまた、所望により、本発明によるエマルジョン中に配合することができる。適当なゲル化剤の例には、下記のゲル化剤が含まれる：

#### [0027]

- 1) 変性セルロースの誘導体、カラゲナンの誘導体、アルギネートの誘導体およびグアーの誘導体などの多糖類ゲル；
- 2) キサンタンガム、スクレオチウムガムおよびゲランガムなどの細菌発酵から得られる多糖類ゲル；

3) カルボマー、ポリアクリレート、ポリメタアクリレートおよびそれらの標準

体などのアクリルポリマー；

4) 四酸化ポリマー；

5) PVP および PVP から誘導されるポリマー；ならびに

6) その他混合物。

本発明による好ましい偽似エマルジョンまたはゲル化エマルジョンにおいて、ゲル化剤またはゲル化剤組み合わせは、組成物の約0.1～30重量%、好ましくは約0.25～25重量%を構成する。

#### [0028]

さらに、本発明による組成物は、1種または2種以上の当業者に公知のその他の化合物を含有することができる。例えば、

1) 油中水型エマルジョンを安定化するための電解質、例えば塩化ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを、好ましくは組成物の0.2～4重量%の範囲の量で含有することができる；

2) グリセリンまたはプロピレングリコールまたはPEG またはソルビトールなどの湿潤剤を、好ましくは組成物の1～10重量%の範囲の量で含有することができる；

3) テトラナトリウムEDTAなどの金属イオン封鎖剤を、好ましくは組成物の0.01～0.5重量%の範囲の量で含有することができる；

4) 脂肪酸のエーテルまたは脂肪酸のエステルなどの軟化剤を、好ましくは組成物の0.5～10重量%の範囲の量で含有することができる；

5) ヒアルロン酸、NaPCA などの脱水剤を、好ましくは組成物の0.01～0.5重量%の範囲の量で含有することができる；

#### [0029]

6) 皮膚表面での保湿を助長する潤滑剤、例えば大麦、小麦、コラーゲンおよびアーマーモンドの蛋白質の加水分解物を、好ましくは組成物の0.1～5重量%の範囲の量で含有することができる；

7) 酸化チタン、ルチル型酸化チタン、オクタヘドライト型酸化チタン、発熱性酸化チタン、炭粉砕酸化チタン、シリコンにより、もしくはアミノ酸により、ま

たはレシチンにより、またはステアリン酸金属塩により処理された表面を有する酸化チタン、酸化鉄、シリコンにより、もしくはアミノ酸により、またはレシチンにより、またはステアリン酸金属塩により処理された表面を有する酸化鉄、酸化アエン、炭粉砕酸化アエン、酸化チタンにより処理された炭粉などの不溶性顔料を、好ましくは組成物の0.5～5重量%の範囲の量で含有することができる；

8) その他混合物を含有することができる。

下記の記載および上記記載の全体において、相反する記載がないかぎり、パーセンテージは重量により示されている。

#### [0030]

本発明のその他の特徴および利点は、下記の例から明白になるものと見做される。これらの例は、細部に説明するためのものであり、制限しようとするものではない。下記の例において、第一微生物増殖抑制剤は、Sedermu によりオスモサイド (Osmoalide) の登録商品名で市販されている、ナトリウムポリアクリレート (約0.65%)、グリセリン (約52%)、カプリリルグリコール (約6%) およびエトキシジグリコール (約20%) の水性混合物である。アルキルペプチド/デキストラン成分は、Sporfer からモジュレン (Modulene) の登録商品名で供給されている。アルキルペプチドである。

例 1: デイ クリーム (水中油型偽似エマルジョン)

#### [0031]

【表 1】

表 1 : 油性相の組成

INCI名	組成 (重量%)
スクロウ	2%
イソヘキサデカン	4%
ジオクチルスクシネート	2%
イソドデカン	3.5%
グリセリルジステアレート	3%
セチルアルコール	2%
ステアリン酸	1%

【0032】

【表 2】

表 2 : 水性相の組成

INCI名	組成 (重量%)
スクロウ	0.35%
キサンタンガム	0.35%
セチルヒドロキシエチルセルロース	0.35%
グリセリン	5%
オクトキシグリセリン	1%
ナイロン-18	2%
第一陽性界面活性剤	15%
アルキルペプチド/デキストラン	3%
水	100% になる量

【0033】

ゲル化剤 (スクロウ、キサンタンガム、キサンタンガムおよびセチルヒドロキシエチルセルロース) を、ゆっくり機械的に撹拌しながら、水30ml中で40℃に加熱し、透明なゲルを得る。さらに、グリセリンを含有する水性相の一方の半分および油性相を、80℃に加熱する。

この水性相および油性相を次いで、強く撹拌しながら80℃で混合する。温度を、80℃に15分間、維持し、次いでこのエマルジョンを60℃に冷却させる。このエマルジョンに、第一陽性界面活性剤をこの温度で導入する。その後の成分：オクトキシグリセリン、アルキルペプチドおよびナイロン-18 を、30℃で添加する。クリームが完全に均質になるまで、乳化する。比較例 2 : ディクリーム (水中油型類似エマルジョン)

【0034】

【表 3】

表 3 : 油性相の組成

INCI名	組成 (重量%)
スクロウ	2%
イソヘキサデカン	4%
ジオクチルスクシネート	2%
イソドデカン	3.5%
グリセリルジステアレート	3%
セチルアルコール	2%
ステアリン酸	1%

【0035】

【表 4】

表 4 : 水性相の組成

INCI名	濃度 (重量%)
スクレロチウムガム	0.35 %
キサンタンガム	0.35 %
セチルヒドロキシエチルセルロース	0.35 %
グリセリン	5 %
オクタキシグリセリン	1 %
ナイロン-12	2 %
アルキルベツブチド/デキストラン	3 %
水	100 % になる量

【0036】

例 1 の製造方法と同一の製造方法を使用する。

例 3 : ディクリーム (液晶相を含有する水中油型類似-エマルジョン)

【表 6】

表 5 : 油性相の組成

INCI名	濃度 (重量%)
シクロメチコン	5 %
ジエチルステアレート	3 %
ゼリアクリルアミド/DB-14	3 %
イソパラフィン/ラウレス-11	1 %
パルミチン酸	1 %
DB-16アルコール	1 %

【0037】

【表 6】

表 6 : 水性相の組成

INCI名	濃度 (重量%)
スクレロチウムガム	0.5 %
水素添加したレシチン	2 %
グリセリン	5 %
オクタキシグリセリン	1 %
ナイロン-12	2 %
第一亜硫酸亜鉛添加剤	15 %
アルキルベツブチド/デキストラン	3 %
水	100 % になる量

【0038】

水素添加したレシチン、2%グリセリンおよび水30mlを、ゆっくり機械的に攪拌しながら70℃に30分間加熱し、レシチンの水素添加を完了させる。さらに、3%グリセリンを含有する水性相のもう一方の半分を用いて、スクレロチウムガムゲルを生成させる。このためには、ガムとグリセリンとを、ゆっくり機械的に攪拌しながら70℃に加熱する。

乳化させる前に、水性相をゆっくり攪拌しながら70℃で混合し、均質相を得る。70℃にまた加熱されている油性相を、激しく攪拌しながら水性相に導入することによって乳化を行う。このエマルジョンを、おだやかに攪拌しながら冷却させる。例 1 と同一の製造方法を用いて、第一微生物増殖抑制剤、オクトキシグリセリン、アルキルベツブチドおよびナイロン-12 を導入する。

例 4 : ディクリーム (液晶相を含有する水中油型類似-エマルジョン)

【0039】

【表 7】

表7：油性相の組成

INCI名	濃度 (重量%)
イソヘキサデカン	8%
酸油	5%
フェニルジメチコン	0.5%
セチルアルコール	0.5%
セテス-80	2%
ソルビタンステアレート	2%

【0040】

【表8】

表8：水性相の組成

INCI名	濃度 (重量%)
ナトリウムカルボマー	0.35%
グリセリン	5%
オクトキシグリセリン	1%
第一級生物増殖抑制剤	15%
アルキルベアブチド/デキストラン	3%
水	100%になる量

【0041】

例1の製造方法と同一の製造方法を使用する。

例5：ボディークリーム（油中水型エマルジョン）

【表9】

表9：油性相の組成

INCI名	濃度 (重量%)
イソヘキサデカン	6%
PEG-300ポリヒドロキシステアレート	1%
シクロメチコン/PPG-10ステアリアルエーテル	5%

【0042】

【表10】

INCI名	濃度 (重量%)
液状マグネシウム	0.8%
グリセリン	6%
オクトキシグリセリン	1%
第一級生物増殖抑制剤	15%
アルキルベアブチド/デキストラン	3%
水	100%になる量

【0043】

例1の製造方法と同一の製造方法を使用する。

例6：瞬間辺縁粘性ゲル

【表11】

【表 12】

INCI名	濃度 (重量%)
カルボマー 980	0.50 %
キサンタンガム	0.20 %
PEG-4	4 %
オクタキソグリセリン	1 %
第一級生物増殖抑制剤	15 %
アルキルベジチル/グキストラン	3 %
ヘンリチエキス	0.03 %
ヒアルロン酸ナトリウム	0.12 %
ノズラノール/ノズラノール/ヒドロキシプロピレート	5 %
トコフェロール/アセチレート	0.05 %
テトラナトリウムEDTA	0.05 %
水酸化ナトリウム	0.15 %
水	100 %になる量

【表 13】

INCI名	濃度 (重量%)
油溶性	
グリセリルオキシステアレート	2 %
PEG-7 水素添加したヒマシ油	0.2 %
鉱油/クオターニウム18ヘクトライト/プロピレンカーボネート	0.2 %
カプリリル/カプリルトリグリセリド	6.4 %
シクロメタコン	1.9 %
界面活性剤	
デリセリン	0.8 %
硫酸マグネシウム	0.25 %
水	40 %になる量

【0044】

ゲル化剤 (カルボマー 980およびキサンタンガム) を、ゆっくり機械的に撹拌しながら水30ml中で60℃に加熱し、透明なゲル (相 A) を得る。

さらに、ヒアルロン酸ナトリウムを、磁気撹拌しながら40℃で水20ml中に溶解する (相 B)。

水性相の残りの部分を使用し、PEG-8、テトラナトリウムEDTA、トコフェニルアセテート、メチルシラノール/アルキルアセテート/ヒドロキシプロピレート、ハフニチ (Hafnia) エキス、アルキルベジチルおよびオクタキソグリセリンを溶解する (相 C)。

最終生成物を得るために、相 A、相 Bおよび第一級生物増殖抑制剤を、溫和に機械的に撹拌しながら、一緒に混合する。

ゲルの温度が室温に達した時点で、相 Cを添加する。そのpHを、水酸化ナトリウムにより調整する。

例 7: デイクリウム (油中水型エマルジョン)

【0045】

【0046】

INCI名	濃度 (重量%)
カルボマー 980	0.10 %
アクリレート/ビニル/メタクリルアクリレート/アクリルアセテート	0.60 %
オクタキソグリセリン	1 %
第一級生物増殖抑制剤	10 %
アルキルベジチル/グキストラン	3 %
テトラナトリウムEDTA	0.05 %
水酸化ナトリウム	0.15 %
水	60 %になる量

【0047】

複合エマルジョンを、2工程製造方法により製造する。

第一工程は、油性連続相主エマルジョンの生成からなる。この工程は、80℃に加熱されている内部水性相を、激しく攪拌しながら、80℃にまた加熱されている油性相に導入することによって行う。室温に達するまで、攪拌を継続する。

第二工程は、ゲル化剤を含有する外部水性相および活性成分を、室温で弱い攪拌下、主エマルジョンに配合することを包含する。複合エマルジョンが生成されるまで、攪拌を維持する。外部水性相を製造するために、例1と同一の製造方法を使用する。乳化した時点で、水酸化ナトリウムにより、pHを調整する。

例8：サンクリーム（油中水型エマルジョン）

【0048】

【表14】

表14：油性相の組成

INCI名	濃度（重量%）
シクロメチコン/ジメチコンコポリマー	8%
PG-7水素添加したヒマシ油	2%
シクロメチコン	2%
イソセチルステアレート	3%
PPG-45トリデシルグリコールコポリマー	2%
PPG-3ミリスチルエーテル	2%
水素添加したポリイソブテン/二酸化チタン	27%
C12-15アルコールベンゾエート	2%
トコフェロール	0.05%

【0049】

【表15】

表15：水性相の組成

INCI名	濃度（重量%）
塩化マグネシウム	0.25%
テトラナトリウムDTA	0.05%
ハフリナエキス	0.02%
PEG-8	4%
オクトキシグリセリン	1%
第一級生物増殖抑制剤	15%
アルキルペプチド/デキストラン	3%
水	100% になるまで

【0050】

例1の製造方法と同一の製造方法を使用する。

第一級生物増殖抑制剤と第二級生物増殖抑制剤との組み合わせによる微生物増殖の抑制

基本材料の微生物増殖抑制活性（殺菌および/または殺力活性）は、その最少阻止濃度（MIC）を測定することによって測定することができる。この測定値は、試験細菌および酵母菌の増殖を完全に抑制するために要する基本材料の濃度量に相当する。

最少阻止濃度（MIC）の測定方法

菌株のスタフィロコッカス エピデルミジス（*Staphylococcus epidermidis*）[コッシ グラム（Cocci Gram）+ ] IP8155T 細菌を、分組採取し、トリブナーゼ-大豆液体培地に接種し、これらの細菌を培養させ、母液を生成する。接種は、嫌気雰囲気中で37℃において24時間のインキュベーション後に、 $10^6$  細菌/mlが得られるように行う。懸濁液中の細菌量をスベクトル分析により測定する。

【0051】

殺菌生物活性を測定する場合、ミューラー ヒントン（Mueller Hinton）グロス栄養培地を溶解し、ペトリ皿に分配する。

試験基本材料の原料を、その場で調製する。基本材料に応じて、母溶液から順

次培養液を調製する。これらの稀釈液から、必要量を分取し、次いでグルコース上に注入する。

十通稀釈法により、接種菌数の測定を行い、必要量を、培養基本材料を含むグルコース上に沈着させる。このペトリ皿を、37℃で24時間、インキュベートする。24時間のインキュベーション後、ペトリ皿を検査し、培養物が繁殖で見ることができない場合の基本材料の濃度を測定する。培養物が見えない最低濃度が、MIC である。

【0052】

【表16】

表16：第一および第二微生物増殖抑制剤のMICの測定

第一微生物増殖抑制剤	第二微生物増殖抑制剤	濃度 (%)	結果
第一微生物増殖抑制剤	第二微生物増殖抑制剤	6	+
		10	+
		15	+
		20	+
		25.40	+
		28.28	-
オクトキシグリセリン	第二微生物増殖抑制剤	30	-
		35	-
		40	-
		0.1	+
第一微生物増殖抑制剤とオクトキシグリセリンとの混合液	第二微生物増殖抑制剤	0.5	+
		1	-
		15 ± 0.5	-

【0053】

このMIC 結果は、第一微生物増殖抑制剤が、28.26%から始まる微生物増殖抑制

力を有し、アルキルグリセリンエーテルが1%から始まる活性を有することを示している。これら二種の基本材料を、それらのMIC 以下で組み合わせて使用すると、相乗効果を見出すことができる。

本発明による皮膚用および化粧品用製品は、それらの製造中、それらの包装中およびそれらの使用中に、微生物汚染の危険にさらされる。この理由で、製品の微生物保護の効力は、外部からの汚染に対して永続的な微生物学的品質が得られるという目的が確保されていないからである。

チャレンジ試験は、微生物増殖に対する化粧品中の成分の抵抗力を可能にする。この試験は、「過剰感染試験」(superinfection test)とも称され、公知微生物の測定数を導入し、引き続いて、これらの微生物が生産できるか、死亡するかを見極めるために一定時点で試験することからなる。これは、製造中、包装中および使用中に生じる汚染のシミュレーションであると推定される。この量的および質的試験はまた、各種化粧品にかけられ、適当な量での最も有効で、最も適する保存剤の選択を可能にする。

【0054】

チャレンジ試験法

この試験に使用した細菌、酵母菌およびカビ菌の菌株を、下記に示す：

- 細菌：
  - スタフィロコッカス エピデルミジス (*Staphylococcus epidermidis*) [コキシ グラム (Cocci Gram) +] IP8165T
  - エスゲリッチャ コリ (*Escherichia coli*) [バシル グラム (Bacilli Gram) -] IP5216T
  - ブソイドモナス アエルギノサ (*Pseudomonas aeruginosa*) [バシル グラム (Bacilli Gram) -] IP5842
  - ブソイドモナス セバシア (*Pseudomonas cepacia*) [バシル グラム (Bacilli Gram) -] IP8024T
- 酵母菌：
  - サッカロミセス セレブシアエ (*Saccharomyces cerevisiae*) IP18179 (ATC 2601)
- カビ菌：
  - アスペルギラス ニガー (*Aspergillus niger*) IP143183 (ATC 16404)。



## 【0055】

微生物の母液を、MIC 法と同様に調製する。簡単に言えば、細菌、酵母菌およびカビ菌のコロニーを分離採取し、次いで適当な栄養培地〔細菌の場合は、トリプターゼ-大豆液体培地および酵母菌およびカビ菌の場合は、サボラーウド (Sabouraud) 液体培地〕に接種し、これらを培養させる。この接種は、インキュベーション後に、10<sup>6</sup> 微生物が得られるように行う。各種試験管を、細菌の場合は、37℃で24時間、また酵母菌およびカビ菌の場合は、30℃で72時間、維持する。

無菌化製品を、無菌フラスコに入れ、次いで微生物の母液 (I<sub>0</sub>) で汚染させる。各微生物にかかわり相違するフラスコを汚染させ、このフラスコを蒸気で保存する。7 日間の終了時点で (I<sub>0</sub>)、二回目の汚染を前の操作の反覆により行う。このようにして汚染された製品を、チャレンジ試験の全時間中にわたり蒸気で保存する。

## 【0056】

このチャレンジ試験の終了時点で、各汚染フラスコを均質化し、次いで各フラスコについて、オイゴン (Eugon) L1100 プロセスで、1/10希釈を行う。これらの試験管を24時間の間、37℃に維持し、次いで生存している微生物の量を生物発光により測定する。

このチャレンジ試験の結果により、MIC の結果が確認される。第一および第二微生物増殖抑制剤が組み合わされて存在する場合、全部の微生物に対して同一の相乗効果が見出される。一例として、細菌、スタフィロコッカス エピデルミス (Staphylococcus epidermis) により得られた結果を、表17および18に示す。他方、比較例2の組成物を用いて行った類似の試験は、この組成物が上記菌株により直ちに汚染されることを示した。

## 【0057】

## (表 17)

表17：第一微生物増殖抑制剤15%を含む本発明による組成物による組成物に対するチャレンジ試験の結果

経過時間	相対光単位
T <sub>1</sub>	24100
T <sub>2</sub>	6464
T <sub>3</sub>	85
T <sub>4</sub>	25399
T <sub>5</sub>	101
T <sub>6</sub>	89

## 【0058】

## (表 18)

表18：第一微生物増殖抑制剤15%およびオクトキシゲリセリン1%を含む本発明による組成物に対するチャレンジ試験の結果

経過時間	相対光単位
T <sub>1</sub>	13151
T <sub>2</sub>	4114
T <sub>3</sub>	80
T <sub>4</sub>	255
T <sub>5</sub>	89
T <sub>6</sub>	95

## 【0059】

過敏症および不耐症皮膚に対する本発明による組成物の保護効果の検出  
今日、局所施用用製品は、これらを身体の感受性部分に施用した場合、刺痛などの特別の反応を引き起こすことなく、良好な耐性を確保に有することが要求される。この目的に対して、1977年にフロッシュ (Frosch) およびクリグマン (Kligman) は、「刺痛試験」 ("Steinging test") を行い、皮膚の反応性の強さを測定した。

この試験は、鼻腔ひだ (nasogenic folds) に、2~10%で変化する濃度の乳酸の水性溶液および生理食塩溶液を施用することからなる。実際に、この領域は、より透過性の角状層 (corneous layer) を有することから、特に反応性であることが知られている。さらにまた、この領域は、皮膚に施用される製品の透過を促進する毛包および汗腺に富んでおり、またその感覚神経ネットワークが、特に発達している領域である。男性では、各毛包が触覚および痛覚に対して感受性に対する特定の神経末梢と組み合わされている。

#### 【0060】

刺激は、患者が十分に耐えられる痛みの形態である。感覚神経が適当に刺激された後、急速に発現する。刺激試験において、刺激知覚の評価は、最初の30秒間、2分の時点および5分の時点で、0~3の尺度により行う。この尺度は、乳癌で処置された側と生理食塩溶液で処置された側との間の、各小洞にかかわる総合尺度の合計の差を計算することによって確立される。この試験は、場合に依りて修正された方法で数回、やり直す。

感受性で不耐性の皮膚を有する患者に対する本発明の保護効果を評価するため、下記の方法に従う刺激試験を使用する。この試験は、25~50才の20名の女性対象で行う。対象は、刺激試験で陽性を示し、また一週間の試験期間中、同所処置を受けていない対象から選択する。

刺激試験陽性の対象が、対象としての資格があると見做すために、各対象の左鼻腔小洞に乳酸の10%水性溶液を綿棒を用いて施用する。対象の右鼻腔小洞は、プラセボとして生理食塩溶液を施用するために用いる。10秒、2.5分および5分の時点の刺激知覚を評価する。この刺激知覚を定量化するために、0~3にわたる数字による尺度を用いる。対応する尺度0~3は、下記の意味を有する：

#### 【0061】

- 0 = 刺激は存在しない
- 1 = 値かな知覚
- 2 = 中程度の知覚
- 3 = 強度の知覚

この評価の後、刺激知覚の総合得点を、各時点について計算する。

総合得点 = (2鼻腔にかかわる尺度) - (生理食塩溶液にかかわる尺度)  
本発明の保護効果を評価するために、被験製品を各対象の左鼻腔小洞および左

鼻に、24日間にわたり朝と夜とに施用し、また同一条件下に、別の側に生理食塩溶液を施用する。23日目に、同一処理を反復し、対象を定量化する。得られた結果を図1に示す。

本発明による組成物を24日間にわたり使用すると、過敏症および不耐性の皮膚を有する対象において、皮膚活動を43%減少することができる。

【図1】

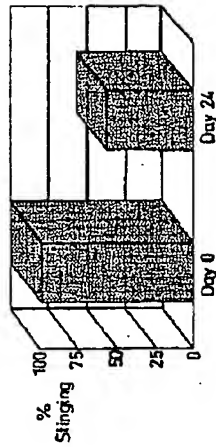


Fig.1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent document classified in report		Publication date		Filing date (priority)		Publication date	
NO 9503182 A		23-01-1998		AU 6704206 A		10-02-1998	
NO 9705455 A		20-02-1997		FR 2737406 A		07-02-1997	
				AU 5744506 A		10-02-1997	
				EP 0641087 A		20-05-1998	
FR 2882295 A		15-04-1993		NONE			
EP 3747047 A		11-12-1996		FR 2731528 A		12-11-1996	
				AU 565543 B		12-02-1998	
				AU 5204896 A		28-11-1998	
				BR 9501653 A		31-03-1998	
				CA 2178840 A		18-11-1998	
				DE 68509431 T		28-11-1998	
				JP 6310947 A		28-11-1998	
				US 5738574 A		07-04-1999	
FR 2725050 A		12-07-1996		NONE			
DE 4160974 A		17-06-1993		NONE			
US 562012 A		18-04-1997		DE 4415025 C		02-11-1995	
				EP 0657457 A		09-12-1995	
				JP 0603304 A		07-07-1996	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7  
A 61 P 17/00  
17/00  
17/10

(31) 特許  
EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, EG, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, L V, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U S, UZ, VN, YU, ZW

F 9-A (9\*) 4353 A002 A112 A5002 A5352  
A0012 A0022 A0012 A0111  
A0121 A0122 A0131 A0171  
A0181 A0242 A0352 A0352  
A0421 A0422 A0442 A0532  
A0512 A0041 A0042 A0072  
A0501 A0092 A0152 A0172  
A0242 A0261 A0352 A0352  
A0361 A0362 A0411 A0412  
A0512 A0662 C001 C002  
C005 C002 C003 C004 E012  
E013 E014 F005  
42206 A001 A002 CA32 EA03 MA05  
MA02 MA03 MA06 RN14 Z009  
Z005

9-33-1 (備考)